



Antonio G. García

Catedrático y Farmacólogo Clínico de la Universidad Autónoma de Madrid. Presidente de la Fundación Teófilo Hernando

I Jornada sobre los Estudios de Bioequivalencia en España

Los llamados ensayos clínicos fase I de bioequivalencia tienen por objeto investigar la similitud de ciertos parámetros farmacocinéticos de un medicamento de marca (Coropres®, pongo por caso) y otro genérico que contiene el mismo principio activo (el beta-bloqueante carvedilol) pero con distintos excipientes. Los estudios de bioequivalencia crecieron exponencialmente a partir del 2000, cuando el Ministerio de Sanidad comenzó a fomentar el uso de genéricos. El 45% de la prescripción en Alemania se hace a base de genéricos y en España, actualmente, es la mitad, y crece lentamente.

A esta Jornada asistieron 60 participantes de unidades fase I, AEMPS, CRO, empresas de genéricos y laboratorios de bioanalítica.

El pasado 16 de junio, el Instituto Fundación Teófilo Hernando de I+D el Medicamento (IFTH) organizó en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid la “I Jornada sobre los Estudios de Bioequivalencia en España”, que da título a este editorial. Asistieron 60 participantes de los distintos ámbitos de estos estudios por ejemplo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), las empresas farmacéuticas de genéricos, las CRO (“Contract Research Organisations”, agencias de investigación por contrato) y las unidades de fase I. Fue, pues, una jornada verdaderamente pluridisciplinar que discurrió con dos mesas redondas, una sobre la visión de las instituciones y la otra sobre la visión de los promotores e investigadores, que se siguieron de amplios debates.

El estudio de bioequivalencia es un riguroso experimento científico. En ese rigor confían las agencias reguladoras de medicamentos al evaluar el registro y autorización de un nuevo medicamento genérico. Hace unos meses se supo que los datos cinéticos de algunos estudios de bioequivalencia realizados en la India habían sido falseados. Hace unas semanas conocí un nuevo caso de manipulación de datos realizada en unidades de ensayos clínicos fase I de la India. Ello no quiere decir que haya que dudar de todos los estudios que se hacen en la India. Pero estos hechos indican que el coste no es todo en un estudio de Bioequivalencia.

En España presumimos de tener una buena investigación clínica. Debe ser así ya que los ensayos clínicos fases II-III encuentran fácil acomodo en hospitales españoles. Sin embargo,

El mercado de genéricos debe duplicarse en España en la próxima década, en este contexto, los investigadores de las unidades de ensayos clínicos fase I de España y las unidades bioanalíticas, deberían colaborar estrechamente para que se hagan en España el máximo posible de estudios de bioequivalencia en la próxima década.

En la India, Jordania, Chequia, Hungría y otros países han surgido nuevas unidades de ensayos clínicos fase I que compiten con las unidades españolas con el solo criterio de “yo más barato y rápido”.

no es este el caso de la treintena de unidades de ensayos clínicos fase I con las que contamos. Entiendo que las compañías farmacéuticas multinacionales encuentren más factible (¿y económico?) hacer sus estudios fase I en sus países de origen. Pero que las compañías españolas de genéricos vayan a la India, a Jordania, a Chequia, a Hungría o incluso a Canadá a hacer sus estudios es un fenómeno difícil de entender y, por ello, se debatió ampliamente. ¿Se trata solamente de ahorrar? ¿De la rapidez en obtener el informe final del estudio para así acelerar la rápida aprobación del nuevo genérico por la AEMPS? ¿De la lenta legislación que retrasa la aprobación de los ensayos clínicos? ¿De la lentitud de la gerencia de los hospitales para firmar el contrato? ¿Del lento trabajo de los Comités de Ética de Investigación con medicamentos, CEIm? Quizás el drenaje de los estudios de bioequivalencia desde España hacia el extranjero se deba a la combinación de todos esos interrogantes.

En la India, Jordania, Chequia, Hungría y otros países del Este de Europa han surgido nuevas unidades de ensayos clínicos fase I que compiten con las unidades españolas con el solo criterio de “yo más barato y rápido”. Creo que las empresas de genéricos españolas, y las multinacionales con interés en estos medicamentos, pueden encontrar en España una garantía de calidad que obedece a los criterios científicos que de-

ben imperar en el diseño y ejecución de un estudio de bioequivalencia: la ciencia tiene como fundamento la verdad, el rigor y la honestidad. A ello hay que añadir el valor que tiene la cercanía del farmacólogo clínico para las cuestiones de asesoramiento farmacocinético y las posibles innovaciones galénicas con los genéricos.

Me consta que muchas de la treintena de unidades fase I españolas tiene actualmente un bajo grado de actividad en lo que concierne a los estudios fase I. Sirven, eso sí, para apoyar los estudios fases II-III, fundamentalmente en el área oncológica. Sin embargo, no es este el caso de la Unidad de Ensayos Clínicos fase I del Hospital Universitario de La Princesa, que creamos el doctor Francisco Abad y yo cuando en 1995, aterrizamos allí para dar vida a un nuevo Servicio, el de Farmacología Clínica. Como muestra bien vale un botón. Solo en 2015 nuestra unidad realizó una veintena de estudios de bioequivalencia, gracias al esfuerzo del equipo humano coordinado por la doctora Dolores Ochoa y Manuel Román. Hay semanas en que se desarrollan dos estudios en paralelo. Esta tendencia ha ido en aumento durante los últimos años, lo que choca con el descenso paulatino del número de estudios de bioequivalencia que se hacen en otras unidades fase I españolas.

¿Que dónde está el secreto? Solo en el exquisito rigor en la aplicación de los principios del método científico. A ello habría que añadir otros aspectos secundarios pero de interés para las empresas promotoras, como el cumplimiento de los plazos, la rápida evaluación del protocolo por el CEIm y la AEMPS, la rápida firma de los contratos y los equilibrados presupuestos. Pero hay otro factor no desdeñable, la cercanía de nuestros farmacólogos clínicos a los promotores, que les asesoran en los temas de diseño del estudio, informe final o consultas con la AEMPS.

Conozco dos unidades fase I que disponen de 60-80 camas y laboratorios de analítica con infraestructura HPLC- masas excepcionales; una se encuentra en Canadá y la otra en los EEUU. Obviamente, es difícil competir con unidades así. Por eso, estamos creando un consorcio entre varias unidades y algún laboratorio de analítica. Este proyecto podría contribuir a aumentar la eficacia y la competitividad para siquiera mitigar la caída del número de estudios de bioequivalencia que se hacen en España.

Las conclusiones emanadas de la I Jornada de Estudios de Bioequivalencia en España están relacionadas con esta estrategia y podrían resumirse así:

1. *Tomando como referencia el corto plazo de 7 días para que la agencia reguladora apruebe un estudio Canadiense de bioequivalencia con un fármaco conocido, en España se han acortado los tiempos de evaluación pero no llegan a esos 7 días. ¿Pueden acortarse los tiempos de evaluación por el CEIm y la AEMPS, que ahora se hacen en paralelo? ¿Puede evaluarse en paralelo, y no secuencialmente, el IMPD?. Parece que esta evaluación se está haciendo en paralelo en la actualidad.*
2. *Costes. Hay gran presión de los promotores para abaratar costes. ¿Hay margen*

para reducir los costes de un estudio de bioequivalencia en España, tanto en la parte clínica como en la bioanalítica? ¿Podemos reducirlos sin menoscabar la calidad de los estudios?

3. *Gestión de los contratos: ¿Hay margen para acortar el tiempo que se tarda en firmarlos?*
4. *Atomización de Unidades de Fase 1, con pocas camas (6-24) y dispersa por toda España. Las Unidades de Canadá, EEUU y Gran Bretaña tienen 50 y 100 camas, con laboratorios de bioanálisis anexos y análisis de farmacocinética. Este paquete integral de los estudios, con la firma de un solo contrato y precios competitivos explica, probablemente, que los promotores de empresas de genéricos que operan en España acudan a estas "Unidades Integrales de Fase I" de países extranjeros, incluyendo no solo los mencionados antes sino también los países emergentes (India, Jordania...)*
5. *Intentar crear algún tipo de consorcio para ofertar un paquete que incluya el estudio de bioequivalencia completo.*
6. *Estudios piloto. Hay que acortar plazos pues es preciso tomar decisiones rápidas sobre si se pasa del piloto al estudio completo.*
7. *Gran polémica sobre el tema de las posibles inspecciones de las empresas de bioanalítica, de cada estudio, que complicaría sobremedida el funcionamiento de los mismos.*

Hubo unanimidad en celebrar la II Jornada en junio de 2017, que catalizará y organizará nuestro IFTH en colaboración con algunos de los asistentes a la primera.

Hubo unanimidad en dar continuidad a esta Jornada en años venideros.